

Espectro de las neoplasias de células plasmáticas en el ámbito de la patología maxilofacial

Juan Seoane (1), José Manuel Aguirre Urizar (2), Germán Esparza Gómez (3), Mercedes Suárez Cunqueiro (1), Julián Campos Trapero (3), Manuel Pomareda (1)

(1) Departamento de Estomatología, Facultad de Medicina-Odontología. Universidad de Santiago de Compostela.

(2) Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad del País Vasco.

(3) Departamento de Medicina y Cirugía Buco-Facial. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia:

Juan Seoane

C/ Cantón Grande nº5, apto: 1ºE.

A Coruña, 15003

Recibido: 13-1-2002 Aceptado: 2-2-2003

Seoane J, Aguirre-Urizar JM, Esparza-Gómez G, Suárez-Cunqueiro M, Campos-Trapero J, Pomareda M. Espectro de las neoplasias de células plasmáticas en el ámbito de la patología maxilofacial. Med Oral 2003;8:269-80.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

Los tumores de células plasmáticas son neoplasias linfoides de células B que pueden clasificarse en mieloma múltiple (MM), plasmocitoma óseo solitario (POS) y plasmocitoma extramedular (PEM). Estas neoplasias tienen una baja incidencia, son propias de la edad adulta y pueden aparecer como tumores diseminados de la médula ósea o en algunos casos como tumores solitarios óseos o extramedulares. La mayoría de los POS acaban evolucionando a MM, mientras que sólo un 30% de los PEM lo hacen. Suelen presentar un comportamiento biológico variable que incluye amplios periodos asintomáticos y otros de rápido crecimiento de la tumoración y tendencia a la diseminación de la neoplasia. En muchas ocasiones se producen lesiones orales y maxilofaciales, que pueden ser el primer signo de la enfermedad. El tratamiento de estas neoplasias es variado dependiendo del tipo e incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia, solas o combinadas. En este trabajo se realiza una revisión de los principales aspectos clínico-patológicos de estas entidades y de su relación con el área oral y maxilofacial.

Palabras clave: *Plasmocitoma, mieloma múltiple, tumores de células plasmáticas*

1. INTRODUCCION

Los plasmocitomas son neoplasias linfoides que han sido incluidas dentro de los linfomas periféricos de células B, en la clasificación Europea-Americana del International Lymphoma Study Group (1,2). Los tumores de células plasmáticas son neoplasias compuestas por células plasmáticas que puede desarrollarse de forma diseminada, afectando varios huesos

(mieloma múltiple) o menos frecuentemente como una lesión solitaria en médula ósea (plasmocitoma óseo solitario) o en tejidos blandos (plasmocitoma extramedular) (3). En el ámbito maxilofacial estas neoplasias pueden aparecer de estos tres modos: como consecuencia de la manifestación local de un mieloma múltiple (MM), como un plasmocitoma solitario de hueso (POS) o como un plasmocitoma extramedular (PEM)(4,5).

La incidencia de los tumores de células plasmáticas es de 2,6-3,3 por 100.000 habitantes, siendo mayor en la raza negra (4/100.000) que en la raza blanca (2,1/100.000) (5). La edad de inicio en la mayoría de los pacientes es entre los 40 a 70 años, con una edad media de 64 años (5-10).

2. MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

El MM es el prototipo de las gammopatías monoclonales malignas (Tabla 1) (11). También se conoce a esta entidad como mielomatosis, mieloma de células plasmáticas o enfermedad de Kahler y se define como una proliferación neoplásica, crónica y progresiva de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, que tiene lugar principalmente en la médula ósea, pero también en otros sistemas orgánicos. Estos clones de células plasmáticas son capaces de sintetizar inmunoglobulinas monoclonales, inmunológicamente inactivas o sus subunidades (paraproteínas) (12). Por ello, aparecen en orina y en suero niveles anormalmente elevados de inmunoglobulinas o sus componentes (componente M) (13). En USA el MM supone el 1% de las enfermedades malignas y algo más del 10% de las neoplasias hematológicas (14,15). Representa el 65% de las discrasias de células plasmáticas y

constituye la neoplasia de células plasmáticas más frecuente (14,15). El MM aparece con más frecuencia en pacientes mayores de 50 años, siendo muy raro encontrar casos por debajo de 40 años. En las series revisadas no existe un claro predominio sexual (5-11).

2.1.-Etiopatogenia

La etiología del MM es desconocida. Se han implicado factores como la exposición a radiaciones, benceno y otros solventes orgánicos (16,17). El papel de los factores genéticos es in-

sión de la médula espinal (11). También suelen afectarse pelvis, cráneo, clavícula, esternón y huesos largos (8,10). El síntoma más común es el dolor óseo, que se debe a la afectación de la médula ósea y a la compresión medular y/o de las raíces nerviosas. La radiculopatía es la complicación más habitual y suele ser de localización lumbosacra (25). Como consecuencia de la afectación de la médula ósea pueden producirse alteraciones hematológicas y en el 80% de los casos puede debutar con una anemia normocítica normocrómica y con menor frecuencia con una granulocitopenia responsable de infecciones recurrentes del tipo de la neumonía neumocócica.

<p>A) GAMMAPATIAS MONOCLONALES MALIGNAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Mieloma múltiple (MM) (IgG, IgA, IgD, IgE y cadenas ligeras) -Formas especiales de MM (Mieloma quiscente, Leucemia células plasmáticas, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, mieloma en pacientes jóvenes) -Plasmocitomas localizados -Plasmocitoma óseo solitario (POS) -Plasmocitoma extramedular (PEM) -Macroglobulinemia de Waldenström -Enfermedad de las cadenas pesadas.(g,a,m,d) -Amiloidosis (primaria o asociada a MM)
<p>B) GAMMAPATIAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO (GMSI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gammapatía monoclonal idiopática.(IgG, IgA, IgM, y rara vez cadenas ligeras) - Gammapatía monoclonal transitoria (infecciones, trasplante de médula ósea, trasplante renal)

Tabla 1. Clasificación de las gammapatías monoclonales (1).

cierto, pero existen algunos casos familiares (18). También se ha implicado a las enfermedades inflamatorias crónicas, aunque un estudio de casos y controles no apoya el papel de la estimulación antigénica crónica en el MM (19).

Algunos estudios sugieren que oncogenes como C-Myc, RAS y, posiblemente genes supresores como Rb, p53 ó P16 pueden estar implicados en su patogenia (11). Además estudios virales y serológicos han demostrado una asociación consistente entre el virus herpes humano tipo 8 (VHH-8) con el sarcoma de Kaposi, linfoma primario y la enfermedad de Castleman (hiperplasia angiofolicular linfoide). La presencia de ADN del VHH-8 en pacientes con el MM es controvertida, ya que ha sido aislado en células dendríticas de médula ósea en pacientes con mieloma múltiple, amiloidosis primaria y algunos pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) (20), pero no ha sido posible aislarlo en células plasmáticas malignas (21), ni se han detectado anticuerpos anti-VHH-8 circulantes en todos los pacientes con mieloma múltiple (21,22).

2.2.-Aspectos clínicos.

La sintomatología clínica suele ser secundaria a la proliferación clonal de células plasmáticas, al desplazamiento de las células normales de la médula ósea y a la presencia de paraproteínas en sangre y orina (11,14). Las lesiones óseas son osteolíticas, sin neoformación ósea osteoblástica, por lo que no se visualizan bien en las gammagrafías óseas (23,24) Se localiza preferentemente en la columna vertebral y parrilla costal. En algunos casos pueden producirse fracturas patológicas y el colapso de los cuerpos vertebrales puede ocasionar compresión

<p>TUMORES CELULAS PLASMÁTICAS</p>	<p>DIAGNÓSTICO</p>
<p>Mieloma Múltiple (MM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Tríada clásica: 1.- Plasmocitosis médula ósea (>10%) 2.- Lesiones osteolíticas. 3.- Proteína- M en suero (>3g/dl) y/o orina. . Los estudios para determinar el diagnóstico y la estadificación no serán (28): - Estudio histológico del hueso afectado. - Hemograma completo, recuento de plaquetas. - Aspiración y biopsia de médula ósea por PAAF. - Electroforesis e inmunoelectroforesis de suero y orina para detectar y cuantificar el componente M. - Serie ósea radiológica: las lesiones osteolíticas redondas u ovaladas en "sacabocados" son características del mieloma. - Calcio sérico y en orina. - Viscosidad plasmática. - Creatinina sérica. - Beta-2- microglobulina.
<p>Plasmocitoma óseo solitario (POS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1.- Plasmocitosis de médula ósea > 30%(11). 2.- Excluir lesiones osteolíticas en resto de esqueleto y la infiltración de médula ósea (esternón o cresta iliaca). Lesión osteolítica única. 3.- Proteína M- en suero y orina en un 30% de los POS. 4.- Estudio histológico del hueso afecto
<p>Plasmocitoma Extramedular (PE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1. - PAAF y biopsia para identificar las células plasmáticas monoclonales (53,94). 2.- Estudios de inmunohistoquímica: - Gran variedad de inmunoglobulinas monoclonales: (IgG Lambda,IgG Kappa (88-90), IgA Lambda y Kappa,(91) IgD Lambda (93). - Inmunoglobulinas: IgG (55%); IgA (27%), IgD(0,6-3%)(94). 3.- Descartar proceso sistémico: hematemétría, bioquímica completa, estudio esquelético radiológico y gammagráfico, mielograma e inmunoelectroforesis de suero y orina (96-98). 4.- 15-20% de los casos existe proteinuria de Bence-Jones y aumento monoclonal de inmunoglobulinas (99-101)

Tabla 2. Diagnóstico de los tumores de células plasmáticas.

I	<p>. Plasmocitosis baja - < 0.6x 10(12) células/m² Todo lo siguiente está presente: - Hgb >10 g/dl - IgG sérica <5g/dl - IgA sérica <3g/dl - Calcio sérico normal - Excreción en orina de proteína monoclonal <4g/d - Lesiones óseas líticas no generalizadas</p>
II	<p>. Plasmocitosis intermedia- ni en estadio I ni II.</p>
III	<p>. Plasmocitosis elevada - >1.2 x10(12) células/m² Además uno o más de: - Hgb < 8.5g/dl - IgG sérica >7g/dl - IgA sérica >5g/dl - Calcio sérico >12 mg/dl (3 mmol/l). - Excreción en orina de proteína monoclonal >12g/dia - Lesiones óseas líticas avanzadas A. Creatinina sérica <2mg/dl (177mmol/L) B. Creatinina sérica >2mg/dl</p>

Tabla 3. Clasificación por estadios según Durie-Salmon para el MM.

TUMORES DE CÉLULAS PLASMÁTICAS	TRATAMIENTO HABITUAL
MM	<p>-Melfalán (M), ciclofosfamida (C) ó clorambucil + prednisona (P) 60mg/d, 4-7 días. -Pautas poli quimioterápicas: BCNU (B), vincristina (V), adriamicina (A), M, C + P. -Asociaciones : VCMP, VBAP y VCAP durante 1-2 años (11,28,31). -Bifosfonatos: etidronato oral, pamidronato, risedronato: disminuir dolor óseo (32-34).</p>
POS	<p>- Radioterapia , resección quirúrgica o ambos: 40-50Gy (50% supervivencia a 10 años)(49).</p>
PE	<p>-Lesión bien localizada: Radioterapia 4500-6000 cGy (62,102,103,118). -Tumor diseminado, recidiva, grandes, resistente a radioterapia: Quimioterapia (85) con interferon, prednisona, melfalán, ciclofosfamida, vincristina, metotrexato). -Extirpación quirúrgica y después radioterapia (62,99,105,119,120)-</p>

Tabla 4. Tratamiento habitual de los TCP.

Las anomalías en la coagulación son debidas a un descenso en la formación plaquetaria y a bajos niveles del factor VIII (7,9,11,15).

En las analíticas realizadas mediante electroforesis proteica aparecen niveles elevados de proteínas totales, que pueden llegar hasta 9-19 g/1000 y presentar un pico monoclonal en la región gamma media. Esto es lo que se denomina componente M o proteína monoclonal si aparece en suero. Si estas cadenas de la globulina (componente M) se excretan por la orina pasan a denominarse proteinuria de Bence-Jones (1,6). Se pueden detectar crioglobulinemias, hipercalcemias e hipercalcisurias sintomáticas o descubiertas accidentalmente (9,10).

	LOCALIZACIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
MM	<p>-Rama horizontal en la región molar y ángulo mandibular. -Códilo y área parasinfisaria(6,8,15); tuberosidad, apófisis pterigoides, paladar y cigoma (7,14,15,35).</p>	<p>-Un 12-15% de los MM debutan con manifestaciones orales (14), y se pueden observar hasta en el 30% de los casos (10). -Amiloidosis en cavidad oral (27%), ó como primera manifestación del MM (8,14,35). -Dolor dental. -Dolor oral o facial, desviaciones mandibulares, disfagia, trismus, epulis, movilidad dentaria; sangrado, hemorragias postextracción (36,37); fracturas patológicas y depositos de sustancia amiloide en lengua (27,38), parestesia y anestesia labio inferior (39,40*), parálisis facial (42)</p>
POS	<p>-Area retromolar de la mandíbula (5,46).</p>	<p>-Dolor óseo inespecífico, movilidad dental, fracturas patológicas, parestesias y desajustes de prótesis dentales (23,24,48). -Puede debutar como tumefacciones inespecíficas asintomáticas (47).</p>
PE	<p>-Vias aerodigestivas superiores (1,62,65). -Lengua (62,66-70), paladar (71), glándula parótida (72,73) y seno maxilar (74-82).</p>	<p>-Tumoración sénil o pediculada, circunscrita o infiltrante, color variable(rojo-violáceo, rojo-grisáceo o blanco-amarillentos). - Disfonía, disfagia, sensación cuerpo extraño, dificultad, dolor epistaxis, rinorrea, parestesias y rinolalia (64,77,111-114)</p>

Tabla 5. Manifestaciones orales de los Tumores de Células Plasmáticas.

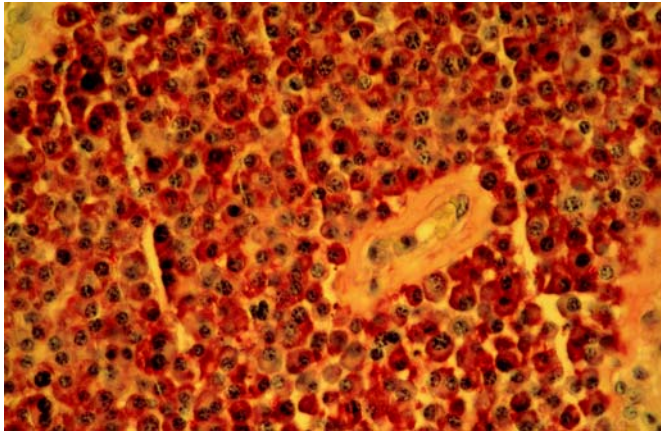


Fig. 1. Células plasmáticas maduras mostrando monoclonalidad para cadenas λ , en un PEM de paladar.
Mature plasma cells showing monoclonality for λ chains, in a case of EMP of the palate.

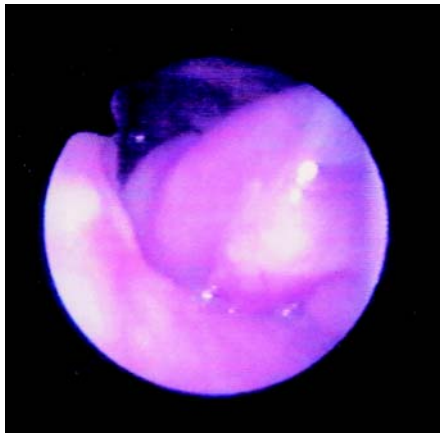


Fig. 2. PEM de fosa nasal que se manifiesta como masa polipodea (visión endoscópica).
EMP of the nostril which appears as a polypoid mass (endoscopic view).

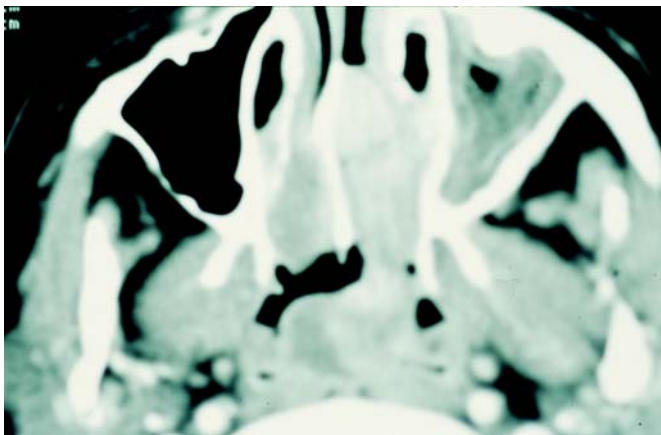


Fig. 3. Corte axial de TAC que muestra PEM que ocupa fosa nasal izquierda y rinofaringe.
Axial cross-section of a CAT scan showing EMP occupying the left nostril and rhinopharynx.

Relacionada con la hipercalcemia, en un 50% de los casos y con los efectos tóxicos de las cadenas ligeras sobre los túbulos renales se produce una nefropatía tubular, dando lugar al llamado “riñón del mieloma” (11).

Existe además, un síndrome general asociado a la hiperviscosidad plasmática responsable de un cuadro de fatiga, cefalea, alteraciones visuales y retinopatía (26,27). También han sido descritas manifestaciones cutáneas inespecíficas con un gran polimorfismo clínico que pueden agruparse en: Dermatitis de sobrecarga (amiloidosis, xantomas y mucinosis), dermatosis neutrofílicas, vascularitis y urticarias, genodermatosis (síndrome de POEMS), colagenosis y dermatosis ampollas (28).

2.3.-Aspectos diagnósticos.

El diagnóstico y los estudios para determinar el diagnóstico y la estadificación (13) se describen en la Tabla 2. Los sistemas de estadificación guardan correlación con la supervivencia. El más empleado es el Durie-Salmon (29), que correlaciona factores propios de la masa tumoral y resultados analíticos (Tabla 3). Debe establecerse el diagnóstico diferencial con la gammopatía monoclonal benigna GMSI (o gammopatía monoclonal de significado incierto). El 11 % de los pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto acaba presentando un mieloma (30). Además se realizará diagnóstico diferencial con las alteraciones del tejido conectivo, mieloma múltiple quiescente, macroglobulinemia de Waldenström, carcinoma metastásico, linfoma, leucemia y amiloidosis primaria (AL) (11).

2.4.-Aspectos terapéuticos

De forma genérica el tratamiento del mieloma múltiple deberá adaptarse a cada caso individual. El tratamiento se protocoliza en función del estadio de la enfermedad y en ocasiones se logran periodos estables libres de síntomas (14). En algunos pacientes la evolución es indolente y no requiere tratamiento, aunque la mayoría precisa tratamiento indefinido. El tratamiento estándar, expuesto en la Tabla 4 (32-34), comprende por lo general la administración intermitente de un agente alquilante y prednisona. La tasa de respuestas se sitúa alrededor del 50% y la mediana de supervivencia desde el inicio del tratamiento, entre 18 y 30 meses. Sin embargo la supervivencia 5 años o más es sólo del 10-20%. Asimismo, se debe proporcionar tratamiento de sostén de las complicaciones. El pronóstico estará en relación con el estadio de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento. Aproximadamente un 25% de los pacientes fallece de enfermedades no relacionadas con su mieloma (11,28,31).

2.5.- Manifestaciones orales

Las manifestaciones orales del MM han sido descritas por numerosos autores en la literatura (Tabla 5) (6-8,14,15,35). En un 12-15% de los casos de mieloma, las manifestaciones orales constituyen la forma clínica inicial de este proceso (14). Las manifestaciones clínicas más prevalentes entre las lesiones orales de MM son el dolor dental, oral o facial y desviaciones mandibulares (Tabla 5)(8,10,14,27, 35-42).

Las lesiones óseas de MM se manifiestan radiográficamente como áreas radiolúcidas, bien definidas, únicas o múltiples, sin refuerzo periférico, que muestran tendencia a confluir y dar imágenes con septos o en “pompas de jabón” (14). Ocasional-

mente ha sido descrito un patrón de destrucción periodontal múltiple (43), reabsorción radicular externa (38) y la superposición de imágenes radiolúcidas en los ápices radiculares simulando quistes inflamatorios apicales (44,45). De otra parte, un patrón radiológico no usual de áreas radiolúcidas, con márgenes no bien definidos lo harían difícilmente distinguible de una metástasis ósea (39).

El tratamiento quirúrgico en el ámbito maxilofacial debe estar coordinado en el equipo de tratamiento multidisciplinario del MM (14), consiste en la extracción de los dientes con movilidad y el legrado óseo que proporcione material adecuado para el análisis histológico (14,15). También deben extirparse los nódulos amiloideos que sean accesibles, si bien recidivan con frecuencia (14). Cuando existan fracturas mandibulares patológicas debe conseguirse la estabilidad de los fragmentos fracturarios y emplear un tratamiento conservador con radioterapia en la zona afectada (15). Son factores de mal pronóstico: los estadios tumorales avanzados, los mielomas secretores de cadenas ligeras *lambda*, el MM plasmablastico (alto grado de inmadurez celular) y los MM con amiloidosis asociada (8,14,35).

3. PLASMOCITOMA OSEO SOLITARIO (POS)

Es una gammapatía monoclonal maligna que forma parte de los plasmocitomas localizados (4,11,46). Se trata de un tumor de células plasmáticas que se manifiesta como una lesión osteolítica única, sin plasmocitosis medular y que puede segregar proteína M (Ig o fracción de esta monoclonal) (5,47). Representa menos del 10% entre los tumores de células plasmáticas (5,11,47). La enfermedad puede afectar a cualquier parte del esqueleto, siendo su localización más habitual la columna vertebral, la cadera, los huesos largos y el cráneo (11). Sin embargo, la afectación de la cavidad oral es rara (Tabla 5), siendo el área retromolar de la mandíbula el lugar de asentamiento preferente (5,47,48). La apariencia radiológica puede mostrar un doble patrón, bien una imagen lítica ovalada con destrucción de la cortical ósea, bien una lesión hiperinsuficiente que muestra un abombamiento bicortical (49). El diagnóstico de esta neoplasia se expone en Tabla 2 (50-51). El 50 % de los casos de POS progresan hacia MM, por lo que son considerados por algunos autores como una manifestación temprana del MM (5,47). El tratamiento de elección lo constituye la radioterapia, la resección quirúrgica o la combinación de ambos (Tabla 4).

4. PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR (PEM)

4.1.-Concepto

El PEM es un tumor de células plasmáticas localizado en regiones extramedulares. (Fig.1) Se excluye de este concepto aquellos tumores de células plasmáticas que presentan un origen medular, pero que han erosionado la cortical ósea extendiéndose a regiones vecinas y también se excluyen las metástasis en partes blandas de los mielomas múltiples (52).

Los PEM pueden localizarse en cualquier zona del organismo que posea tejido linfóide (53-59). Asientan hasta el 90% de los

casos, en la región de la cabeza y el cuello (60-62), preferentemente en vías aerodigestivas superiores (1,63-66,70) (Tabla 5)(1,63,66-91). Estas localizaciones pueden dar metástasis locoregionales entre el 8 y el 30% de los casos (61).

Existe una marcada predilección sexual del tumor por los varones, encontrándose según los diferentes autores ratios que oscilan de 4 a 1 (52,84,85) y de 2 a 1 (62,66,86). La edad de aparición es muy variable (87), no obstante se observa que existe una mayor incidencia a partir de los 50 años (62,66).

4.2.-Aspectos clínico-patológicos

Clínicamente el PEM debuta como una tumoración sésil o pediculada, circunscrita o infiltrante (Fig.2 y 3) (Tabla 5)(92-101). Una vez diagnosticado localmente el tumor se debe descartar que exista un proceso sistémico (Tabla 2). Algunos autores han observado que después de la extirpación del tumor desaparece la proteína de Bence Jones (102). Sin embargo, después de la radioterapia del tumor puede persistir la gammapatía monoclonal en el suero, la cual deja de detectarse una vez extirpado quirúrgicamente el tumor residual postradioterapia. Debe de realizarse el diagnóstico diferencial de la neoplasia con otras patologías como el mieloma múltiple (14,78,103), los linfomas (104,105); y el melanoma amelanótico (106).

Las manifestaciones clínicas y la sintomatología no son específicas y dependen de la localización del tumor (107). Se han descrito en la literatura médica tumores localizados en la base de la lengua cuya primera manifestación clínica es el sangrado oral (70). En los tumores de seno maxilar se manifiesta principalmente con dolor fronto-orbitario y dolor dental; cuando afecta a la parótida se manifiesta como una tumoración y suele ir acompañado de dolor sobre todo durante la alimentación del individuo (108-110) (Tabla 5) (111-114). Cuando el tumor afecta a la órbita puede manifestarse clínicamente con exoftalmos, diplopía y limitación de la movilidad ocular (97,98,115). Si el tumor afecta al oído medio puede producir hipoacusia, tinnitus, cefalea y taponamiento (116,117) (Tabla 5).

4.3.-Pronóstico

Respecto a la conducta biológica del tumor, Batsakis (118) diferencia diversos grupos o formas de comportamiento: tumor solitario controlado localmente; recurrencias locales del tumor pero con la enfermedad estable; conducta local agresiva del tumor; metástasis del tumor a los ganglios linfáticos regionales pero sin que exista diseminación a distancia; metástasis a distancia del tumor y aparición de múltiples plasmocitomas, pudiendo producirse también la evolución hacia un mieloma múltiple. En estudios de seguimiento longitudinal entre 2 y 5 años, se ha observado en un 30% de los PEM una evolución hacia MM o bien, a tumores extramedulares múltiples (63,86,104).

4.4.-Tratamiento

El PEM se trata de un tumor muy radiosensible, por lo que el tratamiento de elección, cuando la lesión está bien localizada, es la radioterapia (Tabla 4)(119,120). Christ (121) considera que este tratamiento combinado quirúrgico y con radioterapia es posible incluso cuando el tumor ya ha afectado a los ganglios linfáticos regionales. No obstante en caso de tumores grandes puede disminuirse la extensión del tumor primeramente con

radioterapia y a continuación eliminar el tumor residual con cirugía (102).

La evolución del PEM es impredecible. Una vez diagnosticado y tratado el paciente puede permanecer asintomático durante meses o incluso años, sin que exista metástasis local o a distancia (69,79,107). En los casos desfavorables se produce la diseminación de la neoplasia (89) o bien se produce la evolución hacia un mieloma múltiple (98,107,122). No obstante parece ser que en el inicio de la enfermedad, aproximadamente el 70% de los PEM son tumores solitarios y el 30% pueden manifestar, durante su evolución, algún grado de diseminación linfática y/ u ósea. Por lo tanto no se sabe si son diferentes etapas de la misma enfermedad o si existe una individualidad propia del tumor (106). Cuando la conducta biológica del tumor es agresiva puede desencadenar la muerte del paciente en un periodo de tiempo corto (122).

ENGLISH

The spectrum of plasma cell neoplasia in oral pathology

SEOANE J, AGUIRRE-URIZAR JM, ESPARZA-GÓMEZ G, SUÁREZ-CUNQUEIRO M, CAMPOS-TRAPERO J, POMAREDA M. THE SPECTRUM OF PLASMA CELL NEOPLASIA IN ORAL PATHOLOGY. MED ORAL 2003;8:269-80.

SUMMARY

Plasma cell tumors are lymphoid neoplastic proliferations of B cells that may be classified as multiple myeloma (MM), solitary bone plasmacytoma (SBP) and extramedullary plasmacytoma (PEM). These types of neoplasia are typically found in adults and may occur as disseminated tumors of the bone marrow or in some cases as solitary bone or extramedullary tumors. Most SBP eventually develop into MM, whereas only 30% of the PEM do so. Oral manifestations in the form of oral and maxillofacial lesions are often the first sign of the disease. Treatment of these neoplastic tumors varies depending on the type of proliferation and may involve surgery, radiotherapy and chemotherapy, alone or combined. This paper reviews the main clinical and pathological aspects of these tumors and their relationship to the oral and maxillofacial area.

Key words: *Plasmacytoma, multiple myeloma, plasma cell tumors.*

1. INTRODUCTION

Plasma cell tumors are lymphoid neoplastic proliferations that have been grouped among B-cell peripheral lymphomas, according to the classification of the European-American International Lymphoma Study Group (1,2). A plasma cell tu-

mor is a neoplasia composed of plasma cells that may develop in a disseminated manner, affecting several bones (multiple myeloma) or less commonly as a solitary lesion at any interbone site (solitary bone plasmacytoma) or in soft tissues (extramedullary plasmacytoma) (3). Oral manifestations of neoplasia may occur in the following three ways: as a consequence of a local manifestation of multiple myeloma (MM), as a solitary bone plasmacytoma (SBP) or as an extramedullary plasmacytoma (EMP)(4,5).

The incidence of plasma cell tumors is 2.6-3.3 per 100,000 inhabitants, and is higher in the black population (4/100,000) than in whites (2.1/100,000) (5). The onset of these tumors occurs in most patients between the ages of 40 and 70, with the mean age being 64 (5-10).

2. MULTIPLE MYELOMA (MM)

MM is the prototype of malignant monoclonal gammopathies (Table 1) (11). This disorder is also known as myelomatosis, plasma cell myeloma or Kahler's disease and is defined as a chronic, progressive neoplastic proliferation of the plasma cells which produces immunoglobulins, occurring principally in the bone marrow, but may also appear in other organic systems. These plasma cell clones are able to synthesize immunologically inactive monoclonal immunoglobulins or their subunits (paraproteins) (12). For this reason, abnormally high levels of immunoglobulins or their components (M component) are present in the urine and serum (13).

<p>A) MALIGNANT MONOCLONAL GAMMOPATHIES</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Multiple myeloma (MM) (IgG, IgA, IgD, IgE and light chains). -Special forms of MM (Quiescent myeloma, Plasma cell Leukemia, Non-secreting myeloma, Osteosclerotic myeloma, Myeloma in young patients). -Localized plasmacytomas .Solitary bone plasmacytoma (SBP) .Extramedullary plasmacytoma (EMP) -Waldenström's Macroglobulinemia -Disease of the heavy chains (.g.a.m,d) -Amyloidosis (primary or associated with MM)
<p>B) MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE (MGUS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Idiopathic monoclonal gammopathy. (IgG, IgA, IgM, and rarely light chains) Transitory monoclonal gammopathy (infections, bone marrow transplant, kidney transplant)

Table 1. *Classification of monoclonal gammopathies (1).*

In the U.S. MM represents 1% of the malignant diseases and a little over 10% of hematological neoplasia (14,15). It accounts for 65% of plasma cell dyscrasias and constitutes the most common neoplasia of the plasma cells (14,15). MM occurs more frequently in patients over 50 years of age, and it is very unusual to find cases in patients under 40. In the series reviewed here, we did not detect any clear predominance of one sex over the other (5-11).

2.1.-Etiopathogeny

The etiology of MM is unknown. Factors such as exposure to radiation, benzene and other organic solvents have been suggested (16,17). The role of genetic factors is uncertain; however some cases involving a family history of the disease have been reported (18). It has also been linked to chronic inflammatory diseases, although a study of cases and a control group did not support the role of chronic antigen stimulation in MM (19).

Some studies suggest that oncogenes such as C-Myc, RAS and, possibly suppressor genes like Rb, p53 or P16, may be involved in the pathogeny of this disease (11). Moreover, viral and serological studies have demonstrated that there is a consistent association between the human herpes virus type 8 (VHH-8) and Kaposi's sarcoma, primary lymphoma and Castleman's disease (angiofollicular lymphoid hyperplasia). The presence of HHV-8 DNA in patients diagnosed with MM is controversial, since it has been isolated in bone marrow dendritic cells in patients with multiple myeloma, primary amyloidosis and in some patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) (20), but it has not been isolated in malignant plasma cells (21), nor have anti-HHV-8 circulating antibodies been detected in any of the patients with multiple myeloma (21,22).

2.2.-Clinical aspects.

Clinical symptomatology usually comes after the clonal proliferation of plasma cells, the displacement of the normal cells in the bone marrow and the presence of paraproteins in the blood and urine (11,14). Bone lesions are osteolytic, with no signs of osteoblastic bone neoformation, therefore they are not clearly visible in bone gammography (23,24). They have a predilection for the spinal column and the ribcage. In some cases pathological fractures may occur and the collapse of the vertebral bodies may compress the spinal cord (11). Other parts of the body that may also be affected are the pelvis, skull, collar bone, sternum and long bones (8,10). The most common symptom is pain in the bones, which is due to diseased bone marrow and compression fractures of the spine and/or nerve roots.

Stage	Description
I	Low plasmacytosis - < 0.6x 10(12) cells/m2 All of the following are present - Hgb >10 g/dl - Serum IgG <5g/dl- - Serum IgA <3g/dl - Normal serum calcium. - Excretion of monoclonal protein in urine <4g/d - Non-generalized lythic bone lesions.
II	Intermediate plasmacytosis - in between stage I and III
III	High plasmacytosis - >1.2 x10(12) cells/m2 In addition to one or more of : - Hgb < 8.5g/dl - Serum IgG >7g/dl - Serum IgA >5g/dl - Serum calcium >12 mg/dl (3 mmol/l). - Excretion of monoclonal protein in urine >12g/dfa - Advanced lythic bone lesions. A: Serum creatinine <2mg/dl (177mmol/L) B: Serum creatinine >2mg/dl

Table 3. Classification of MM according to the Durie-Salmon staging system.

PLASMA CELL TUMORS	DIAGNOSIS
Multiple Myeloma (MM)	Classic Triad : 1.- Bone marrow plasmacytosis (>10%) 2.- Osteolytic lesions. 3.- M-protein in serum (>3g/dl) and/or urine. Studies to determine diagnosis and staging are (28): .A histological study of the affected bone. .Complete Hemogram, platelet count. .Fine needle aspiration biopsy of bone marrow (FNA) .Electrophoresis and immunoelectrophoresis of serum and urine to detect and quantify the M component. .Radiological bone series: round or oval-shaped osteolytic lesions. .Calcium in serum and urine .Plasmatic viscosity .Creatinine in serum. .Beta-2- microglobulin.
Solitary bone plasmacytoma Solitary bone plasmacytoma (SBP)	1.- Normal bone marrow puncture. 2.- Single osteolytic lesion. Exclude osteolytic lesions in the rest of the skeleton and infiltration of the bone marrow. 3.- M-protein in serum and urine in 30% of SBP..... 4.- A histological study of the affected bone.
Extramedullary plasmacytoma (EMP)	1. - FNA and biopsy to identify the monoclonal plasma cells (54,95). 2.- Immunohistochemical studies: Wide variety of monoclonal immunoglobulins (IgG Lambda,IgG Kappa (89-91), IgA Lamda and Kappa,(92) IgD Lambda (93)) .Immunoglobulins: IgG (55%); IgA (27%), IgD (0,6-3%)(94). 3.- Rule out systemic process: hematimetry, complete biochemistry tests, radiological and gammographical study of the skeleton, myelogram and immunoelectrophoresis of serum and urine (96-98). 4.- Bence-Jones Proteinuria (15-20% of cases) and monoclonal increase of immunoglobulins (99-101).

Table2 . Diagnosis of Plasma Cell Tumors.

The most frequent complication, generally located in the lumbosacra area, is radiculoneuropathy (25). As a result of the disease in the bone marrow, hematological alterations may occur and 80% of the cases start out as normochromal normocytic anemia, and less commonly as a granulocytopenia, which is responsible for recurrent infections of the pneumococcal pneumonia type. Clotting anomalies are due to a decrease in the formation of platelets and low levels of factor VIII (7,9,11,15). Protein electrophoresis tests show high levels of total proteins, which may be as high as 9-19 g/1000, presenting a monoclonal peak in the mid gamma region. This is what is known as component M or monoclonal protein if it appears in the serum. If these chains of globulin (component M) are excreted through the urine, they are then called Bence-Jones proteinuria (1,6). It is possible to detect cryoglobulinemia, hypercalcemia and hypercalciuria which are symptomatic or discovered

PLASMA PLASMA CELL TUMORS	USUAL TREATMENT
MM	- Melphalan (M), cyclophosphamide (C) or chlorambucil + prednisone (P) 60mg/d, 4-7 days. - Polychemotherapy patterns: BCNU (B), vincristine (V), adriamycine (A), M, C+P. . Associations : VCMP*, VBAP and VCAP for 1-2 years (11,28,31). - Biphosphonates to ease bone pain: oral etidronate, pamidronate, risedronate (32-34).
SBP	- Radiotherapy, surgical excision or both 40-50Gy (50% survival after 10 years) (50).
EMP	- Localized lesion: Radiotherapy 4500-6000 cGy (63,103,104,11). - Disseminated tumor, recurrent, large, resistant to radiotherapy: Chemotherapy (86) with interferon, prednisone, melphalan, cyclophosphamide, vincristine, methotrexate). - Surgical excision after radiotherapy (63,100,106,120,121).

Table 4. Usual Treatment of Plasma Cell Tumors.

	LOCATION	CLINICAL MANIFESTATIONS
MM	- Horizontal branch in the molar region and mandibular angle. - Condyle and parasymphiseal area (6,8,15); tuberosity, pterygoid apophysis, palate and zygoma (7,14,15,35).	- 12-15% start out with oral manifestations (14), and are seen in up to 30% of cases (10). - Amyloidosis in the oral cavity (27%), or as the first sign of MM (8,14,35). - Dental pain - Oral or facial pain, mandibular deviations, dysphagia, trismus, epulis, tooth mobility, bleeding, post-extraction hemorrhaging (36,37); pathological fractures and deposits of amyloid substance on the tongue (27,38); paresthesia and anesthesia of the lower lip (39,40*); facial paralysis (42)
SBP	- Retromolar area of the mandible (5,46).	- Unespecific bone pain, tooth mobility, pathological fractures, paresthesia and maladjustment of dental prostheses (23,24,48). - It may start out as asymptomatic unspecific outgrowths (47).
EMP	- Upper respiratory and digestive tracts (1,62,65) - Tongue 62,66-70), palate - Tongue 62,66-70,palate (71), parotigland (72,73) and maxillary sinus (74-82).	- Sessile or pediculated outgrowth, either circumscribed or infiltrating, variable color (reddish-purple, reddish-grey or yellowish white). - Dysphonia, dysphagia, foreign body sensation, difficulty breathing, pain, epistaxis, rhinorrea, paresthesia and rhinolalia (64,77,111-114).

Table 5. Oral manifestations of Plasma Cell Tumors.

by chance (9,10). Fifty percent of cases with hypercalcemia and with the toxic effects of light chains on the kidney pathways developed tubular nephropathy, giving rise to the name "myeloma kidney" (11). There is also a general syndrome associated with plasmatic hyperviscosity which causes symptoms that include fatigue, headaches, alterations in visual function and retinopathy (26,27). Other authors have also reported unspecific manifestations in the skin, exhibiting a high degree of clinical polymorphism, which may be grouped follows : "Overload" dermatoses (amyloidosis, xanthoma and mucinosis), neutrophilic dermatosis, vascularitis and urticarias, genodermatosis (POEMS syndrome), colagenosis and blistering dermatosis (28).

2.3.-Diagnostic aspects.

The diagnosis and studies used to determine diagnosis and staging (13) are given in Table 2. Staging methods are correlated to survival. The method most commonly used is the Durie-Salmon staging system (29), which correlates factors related to

the tumor mass and analytical results (Table 3).

The diagnosis must be able to differentiate benign monoclonal gammopathy GMUS (or monoclonal gammopathy of undetermined significance). Eleven percent of patients diagnosed with monoclonal gammopathy of undetermined significance eventually develop myeloma (30).

Other differential diagnoses should include alterations in the connective tissue, quiescent multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia, metastatic carcinoma, lymphoma, leukemia and primary amyloidosis (AL) (11).

2.4.-Therapeutic aspects

In general treatment for multiple myeloma should be tailored to fit each individual case. The protocol of the treatment depends on the stage of the disease and often there are periods of stability where the patient is free of symptoms (14). In some patients, the evolution is indolent, requiring no treatment, although most cases need indefinite treatment. The standard treatment, given in Table 4 (32-34), consists generally of the intermittent

administration of an alkylating agent and prednisone. The response rate is around 50% and mean survival after treatment is between 18 and 30 months. However, survival of 5 years or more is only 10-20%. Treatment should also be administered to manage complications. The prognosis will depend on the stage of the disease. Approximately 25% of the patients die of diseases unrelated to the myeloma (11,28,31).

2.5.- Oral manifestations

Oral manifestations of MM have been described in the literature by numerous authors (Table 5) (6-8,14,15,35). In 12-15% of myeloma cases, the onset of this process is determined by oral symptoms (14). The most common clinical manifestations of the oral lesions caused by MM are toothache, oral or facial pain and deviations of the mandible (Table 5)(8,10,14,27, 35-42).

Bone lesions in MM are visible radiographically as well-defined, solitary or multiple radiolucent areas, without peripheral reinforcement, showing a tendency to converge and present images with septa or in "soap bubbles" (14). There have occasionally been descriptions of a pattern of multiple periodontal destruction (43), external radicular reabsorption (38) and superimposed radiolucent images on radicular apices simulating apical inflammatory cysts (44,45). On the other hand, an unusual radiological pattern in radiolucent areas, with margins that are not very well-defined, would make it difficult to distinguish this disease from a metastasis of the bone (39).

Treatment with oral surgery should be coordinated within the team performing multidisciplinary treatment for MM (14), consisting of the extraction of loose teeth and a bone scraping, which will provide sufficient material for a histological analysis (14,15). Accessible amyloid nodules should also be removed, although they often grow back (14). In cases where there are pathological mandibular fractures, the fractured fragments must be stabilized and a conservative treatment, applying radiotherapy to the affected area, should be used (15). The following are factors indicative of a poor prognosis: advanced tumor stages, light chain *lambda* secreting myeloma, plasmablastic MM (a high degree of cell immaturity) and MM with associated amyloidosis (8,14,35).

3. SOLITARY BONE PLASMACYTOMA (SBP)

This disease is a malignant monoclonal gammopathy comprising localized plasmacytomas (4,11,46). It is a tumor of plasma cells which manifests itself as a single osteolytic lesion without plasmacytosis of the bone marrow and may segregate the M protein (Ig or a fraction of this monoclonal protein) (5,47). It accounts for less than 10% of plasma cell tumors (5,11,47). The disease may affect any part of the skeleton, but is most commonly found in the spinal column, the hips, long bones and skull (11). However, it rarely affects the oral cavity (Table 5), but when it does, it shows a predilection for the retromolar area of the mandible (5,47,48). Its radiological appearance may have one of two patterns, as either an oval-shaped lytic image with destruction of the cortical bone, or as a hyperinsufflating lesion showing a convex bicortical bone (49). The diagnosis of this neoplasia is given in Table 2 (50-51). Fifty percent of SBP

cases transform to MM, which is why some authors consider them to be an early manifestation of MM (5,47).

The treatment of choice is radiotherapy, surgical resection or a combination of the two (Table 4).

4. EXTRAMEDULLARY PLASMACYTOMA (EMP)

4.1.-Concept

EMP is a plasma cell tumor located in extramedullary regions. (Fig.1) Excluded from this concept are plasma cell tumors originating in the bone marrow, which have eroded the cortical bone and spread to neighboring regions. Also omitted are metastases of multiple myeloma in the soft parts (52).

EMP may be found in any part of the body having lymphoid tissue (53-59). In 90% of the cases this disease develops in the head and neck (60-62), showing a preference for the upper respiratory and digestive tracts (1,63-66,70) (Table 5)(1,63,66-91). These tumors may develop into locoregional metastasis in 8 to 30% of cases (61).

There is a clear predilection of this tumor for males, with ratios reported by different authors ranging from 4 to 1 (52,84,85) to 2 to 1 (62,66,86). The age at onset is highly variable, (87), however, a greater incidence was observed after the age of 50 (62,66).

4.2.-Clinical and pathological aspects

Clinically, EMP starts out as a sessile or pediculated outgrowth, either circumscribed or infiltrating (Fig.2 and 3) (Table 5)(92-101). After the tumor is diagnosed locally, the existence of any systemic process must be ruled out (Table 2). Some authors have reported the disappearance of the Bence Jones protein after the tumor was removed (102). However, after treating the tumor with radiotherapy, monoclonal gammopathy may persist in the serum, which is no longer detected once the residual tumor has been surgically removed post-radiotherapy. A differential diagnosis of the neoplasia should be performed with other pathologies such as multiple myeloma (14,78,103), lymphoma (104,105); and amelanotic melanoma (106).

There are no specific clinical manifestations and symptoms and they depend on the location of the tumor (107). Medical literature reports cases of tumors located at the base of the tongue whose first clinical sign is oral bleeding (70). In tumors of the maxillary sinus the first manifestation is generally fronto-orbital pain and dental pain. When the parotid is affected it appears as an outgrowth and is usually accompanied by pain, especially when eating (108-110) (Table 5) (111-114). In cases where the tumor affects the eye socket, it may manifest itself clinically with exophthalm, diplopia and limited ocular mobility (97,98,115). If the tumor affects the middle ear, it may cause hypoacusia, tinnitus, cephalaea and ear blockage (116,117) (Table 5).

4.3.-Prognosis

Regarding the biological behavior of the tumor, Batsakis (118) differentiates several behavioral groups or manifestations: a solitary locally controlled tumor; local recurrence of the tumor with stable disease; aggressive local behavior of the tumor; metastasis of the tumor in the regional lymph nodes but with

no distant dissemination; distant metastasis of the tumor and appearance of multiple plasmacytomas, which may also develop into multiple myeloma. In longitudinal follow-up studies of between 2 and 5 years, 30% of EMP cases were found to develop into either MM or multiple extramedullary tumors (63,86,104).

4.4.-Treatment

EMP is a highly radio sensitive tumor. Therefore the treatment of choice, when the location of the lesion is well-defined, is radiotherapy (Table 4)(119,120). Christ (121) believes that the combined treatment of surgical resection and radiotherapy is possible even when the tumor has progressed to the regional lymph nodes. Nevertheless, in large tumors, it is possible to first reduce the size of the tumor by radiotherapy and then surgically remove the residual tumor (102).

The evolution of EMP is unpredictable. Once it has been diagnosed and treated, the patient may have no symptoms for months or even years, without any signs of local or distant metastasis (69,79,107). In unfavorable cases, the tumor may spread (89) or develop into multiple myeloma (98,107,122). It does appear, however, that at the onset of the disease, roughly 70% of EMP are solitary tumors, while, during the course of their development 30% may exhibit some degree of lymphatic and/or bone dissemination. Therefore, it is not known whether they are different stages of the same disease or if the tumor is an individual entity with its own character (106). When the biological behavior of the tumor is aggressive, this may result in a rapid progression to the death (122).

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Tesei F, Caliceti U, Sorrenti G, Canciullo A, Sabbatini E, Pileri S, et al. Extramedullary plasmocytoma (EMP) of the head and neck: a series of 22 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1995;15:437-42.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary MI, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Pisano JJ, Coupland R, Chen SY, Miller AS. Plasmacytoma of the oral cavity and jaws: a clinicopathologic study of 13 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:265-71.
- Marzetti E, Marzetti A, Palma O, Pezzuto RW. Plasmacytomas of the head and neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1996;16:6-15.
- Rollón-Mayordomo A, Manso-García F, Oliveras-Moreno JM, Restoy-Lozano A, Salazar-Fernandez C. Plasmocitoma de huesos faciales: Revisión de 3 casos. *Rev Esp Ciruj Oral y Maxilof.* 1993;15:169-75.
- Petit JC, Ripamonti U. Multiple myeloma of the periodontium. A case report. *J Periodontol* 1990;61:132-7.
- Epstein JB, Voss NJ, Stevenson-Moore P. Maxillofacial manifestations of multiple myeloma. *Oral Surg* 1984;57:267-71.
- Raubenheimer EJ, Dauth J, de Coning J. Multiple myeloma presenting with extensive oral and perioral amyloidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:492-7.
- Babajews A. Occult multiple myeloma associated with amyloid of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985;23:298-303.
- Barker GR. Lymphocytic lymphoma of the oral cavity and skeletal myeloma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:495-8.
- Bladé J, Rozman C. Gammopatías monoclonales. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna* (13ª ed). Madrid: Harcourt-Brace; 1995. p. 1753-60.
- Ozaki M, Yamanaka H. A case of IgD myeloma with extraosseous spread to the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988 Jun; 65(6):726-30.
- Longo DL. Trastornos de las células plasmáticas. En: Harrison, Fauci, Braunwald et al. eds. *Principios de Medicina Interna* (14ª ed.) Madrid: McGraw-Hill; 1998. p. 813-20.
- Quiñones MA, Peñarocha M, Montalar J, Pastor M. Manifestaciones orales del mieloma múltiple. *Arch Odontostomatol* 1998;14:687-93.
- Elizondo-Lazcano J, Gonzalez Lagunas J, Pericots Ayats J, Raspall Martín G. Lesiones orales en el mieloma múltiple. *Arch Odontostomatol* 1990;6:82-6.
- Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Múltiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: Relationship to radiation dose absorbed by marrow. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:323-8.
- Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:225-47.
- Grosbois B, Jago P, Attal M, Payen C, Rapp MJ, Harousseau JL, et al. Familial multiple myeloma: report of fifteen families. *Br J Haematol* 1999;103:768-70.
- Doody MM, Linet MS, Glass AG, Friedman GD, Pottern LM, Boice JD, et al. Leukemia lymphoma and multiple myeloma following selected medical conditions. *Cancer Causes Control* 1992;3:449-56.
- Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA, Pold M, Schiller G, Belson D, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 1997;276:1851-4.
- Yi Q, Ekman M, Anton D, Bergenbrant S, Osterborg A, Georgii-Hemming P, et al. Blood dendritic cells from myeloma patients are not infected with Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV/HHV-8). *Blood* 1998;92:402-4.
- Stone SA, Lennette ET, Newman JT, Burfoot A, Stone MJ. Serologic prevalence of antibody of human herpesvirus type 8 in patients with various monoclonal gammopathies. *Leuk Lymphoma* 2000 Mar;37(1-2):197-203.
- Tamir R, Pick AI, Calderon S. Plasmocytoma of the mandible: A primary presentation of multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50:408-13.
- Martínez-Conde R, Aguirre JM, López-Cedrún JL, Cacicado J. Plasmocitoma mandibular. Primera manifestación de un mieloma múltiple. *Medicina Oral* 1996;1:58-60.
- Dimitrov NV. Enfermedades de las células plasmáticas. En: Rose LF, Kaye D. *Medicina Interna en Odontología*. Barcelona: Salvat; 1992. p. 408-16.
- Gonzalez J, Elizondo J, Trull Jm, De Torres I. Plasma-cell tumours of the condyle. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991 Aug, 29(4):274-6.
- Lambertenghi-Delilliers G, Bruno E, Cortelezzi A, Fumagalli L, Morosini AI. Incidence of jaw lesions in 193 patients with multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998 May;65(5):533-7.
- Torres Peris V, Jorda Cuevas E, Ramon Quiles D, Zayas Gavila A, Revert MA., Torres Larrosa T. Manifestaciones cutáneas de un mieloma múltiple: Breve revisión de la literatura. A propósito de 5 casos. *Actas Dermo-Sif.* 1994;85:395-401.
- Durie BG, Salmon E. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975;36:842.
- Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy-after 20-35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993;68:26-36.
- Berkow R, Fletcher AJ, eds. *El Manual Merck* (9ª ed). Barcelona: Mosby; 1994. p. 1397-99.
- Berenson JR. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cancer* 1997; 80(8 Suppl):1661-7.
- Roux C, Ravaut P, Cohen-Solal M, de Vernejoul MC, Guillemant S, Chearruau B, et al. Biologic, histologic and densitometric effects of oral risedronate on bone in patients with multiple myeloma. *Bone* 1994 Jan-Feb;15(1):41-9.
- Paterson AH, Kanis JA, Powles TJ, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Role of bisphosphonates in prevention and treatment of bone metastases from breast cancer. *Can J Oncol* 1995;5(Suppl 1):54-7.
- Raubenheimer EJ, Dauth J, Pretorius FJ. Multiple myeloma and amyloidosis of the tongue. *J Oral Pathol* 1988;17:554-9.
- Zachriades N, Papanicolaou S, Papavassiliou D, Vairaktris E, Triantsfyllou D, Mezitis M. Plasma cell myeloma of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16(4):510-5.
- Furutani M, Ohnishi M, Tanaka Y. Mandibular involvement in patients with multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52(1):23-5.
- Epstein JB, Voss NJ, Stevenson-Moore P. Maxillofacial manifestations of the multiple myeloma. An unusual case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984 Mar;57(3):267-71.
- Scutellari PN, Orzincolo C. Mandibular lesions in multiple myeloma. *Radiol Med (Torino)* 1992 Mar;83(3):219-23.
- Shiroshita N, Kurosawa M, Okabe M, Chuuma M, Yamamoto Y, Sakurada K et al. Multiple myeloma with numb chin syndrome as the initial manifestation. *Rinsho Ketsueki* 1994;35:792-7.

41. Funakubo T, Kikuchi A. A case of myeloma with facial palsy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;511:200-3.
42. Petit JC, Ripamonti U. Multiple myeloma of the periodontium. A case report. *J Periodontol* 1990 Feb;61(2):132-7.
43. Pisano JJ, Coupland R, Chen SY, Miller AS. Plasmacytoma of the oral cavity and jaws: a clinicopathologic study of 13 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83(2):265-71.
44. Dhanrajani PJ, Abdulkarim SA. Multiple myeloma presenting as a periapical lesion in the mandible. *Indian J Dent Res* 1997;8(2):58-61.
45. Bladé J. Mieloma múltiple y gammapatía monoclonal idiopática. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1988;90:704-14.
46. Sánchez-López JD, Martínez Plaza A, Marcos Vivas A. Mieloma solitario de presentación mandibular. Diagnóstico y tratamiento. *Arch Odontostomatol* 1999;15:95-8.
47. Loh HS. A retrospective evaluation of 23 reported cases of solitary plasmacytoma of the mandible, with an additional case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1984;22:216-24.
48. Schreiman JS, McLeod RA, Kyle RA, Beabout JW. Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology* 1985;154:483-6.
49. Kyle RA. Multiple myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-50.
50. Lambert F, Iriarte JI, Noel H, Marbaix E, Reyckler H. Plasmocytome isolé. Considerations diagnostiques et attitude pratique à propos d'un cas à localisation mandibulaire. *Rev stomatol Chir Maxillofac* 1993;94:348-53.
51. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Ordoñez NG. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Cancer* 1987;59:1475-85.
52. Ahmed AR, Marchbank AJ, Nicholson AG, Wotherspoon AC, Ladas GP. Extramedullary plasmacytoma presenting with myasthenia gravis and mediastinal mass. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1390-2.
53. Cangiarella J, Waisman J, Cohen JM, Chhieng D, Symmans WF, Goldenberg A. Plasmacytoma of the breast. A report of two cases diagnosed by aspiration biopsy. *Acta Cytol* 2000;44:91-4.
54. Ganesh M, Sankar NS, Jagannathan R. Extramedullary plasmacytoma presenting as upper back pain. *J R Soc Health* 2000;120:262-5.
55. Wang J, Pandha HS, Treleaven J, Powles R. Metastatic extramedullary plasmacytoma of the lung. *Leuk Lymphoma* 1999;35:423-5.
56. Gianon D, Famos M, Marugg D, Oberholzer M. Primary extramedullary plasmacytoma of the duodenum. *Swiss Surg* 1999;5:6-10.
57. Panosian MS, Roberts JK. Plasmacytoma of the middle ear and mastoid. *Am J Otol* 1994;15:264-7.
58. Ceccolini E, Palmerio B, Patrone P. Extramedullary cutaneous plasmacytoma. *Cutis* 1991;48:134-6.
59. Sulzner SE, Amdur RJ, Weider DJ. Extramedullary of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1998;19:203-8.
60. Booth JB, Cheesman AD, Vinceti NH. Extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory tract. *Ann Otol* 1973;82:709-15.
61. Wiltshaw E. Extramedullary plasmacytoma. *Br Med* 1971;2:327.
62. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. *Radiother Oncol* 1999;52:245-9.
63. Byrd RP Jr, Roy TM, Bentz W, Mehta JB. Plasmacytoma as a cause of obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109:1657-9.
64. Schabel SI, Rogers CI, Rittenberg GM, Bubanj R. Extramedullary plasmacytoma. *Radiology* 1978;128:625-8.
65. Ferreira JA, Egorshin EV, Olsen KD, Banks PM, Weiland LH. Mucous membrane plasmacytosis of the upper aerodigestive tract. A clinico-pathologic study. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1048-53.
66. Tani E, Santos GC, Svedmyr E, Skoog L. Fine-needle aspiration cytology and immunocytochemistry of soft-tissue extramedullary plasma-cell neoplasms. *Diagn Cytopathol* 1999;20:120-4.
67. Kurihara K, Sakai H, Hashimoto N. Russell body-like inclusions in oral B-lymphomas. *J Oral Pathol* 1984;13:640-9.
68. Castellanos J, Jauregui C, Ruiz P, Mendoza ML, Carrion MI, Lara S, Martínez Santos P. Extramedullary plasmacytoma. Presentation of 3 cases. *Rev Esp Oncol* 1981;28:385-94.
69. Montero García C, Alvarez Dominguez J, Torrico Roman P, Pando-Pinto J, Blasco Huelva A. Primary extramedullary plasmacytoma of the tongue base. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999;50:657-9.
70. Layton SA, Cook JN, Henry JA. Monoclonal plasmacytic ulcerative stomatitis. A plasma cell dyscrasia?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:483-7.
71. Seoane J, De la Cruz A, Pomareda M, Varela-Centelles PI, Pias L. Primary extramedullary plasmacytoma of the palate. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:530.
72. Hari CK, Roblin DG. Solitary plasmacytoma of the parotid gland. *Int J Clin Pract* 2000;54:197-8.
73. Rothfield RE, Johnson JT, Stavrides A. Extramedullary plasmacytoma of the parotid. *Head Neck* 1990;12:352-4.
74. Papadaki HA, Stefanaki K, Kanavaros P, Katonis P, Papastathi H, Valatas W, Stylianoy K, Eliopoulos GD. Epstein-Barr virus-associated high-grade anaplastic plasmacytoma in a renal transplant patient. *Leuk Lymphoma* 2000;36:411-5.
75. Kondo H, Kainuma O, Itami J, Minoyama A, Nakada H. Extra-medullary plasmacytoma of maxillary sinus with later involvement of the gall bladder and subcutaneous tissues. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7:330-1.
76. Tisner Nieto JV, Fraile Rodrigo J, Oritz García A, Giraldo Castellano MP, Giralto Raichs M. Primary extramedullary plasmacytomas of the upper respiratory tract. A study of four cases with infrequent localization. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1995;46:235-8.
77. Wax MK, Yun KJ, Omar RA. Extramedullary plasmacytomas of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:877-5.
78. Lozano García J, López Andreu F, Martínez Sempere J, Osete Albadalejo JM, Sánchez Martínez N, Medina Banegas A. Extramedullary plasmacytoma and hypercalcemia. *Med Clin (Barc)* 1992;98:181-3.
79. Cumbo V, Gallina G, Messina P, Daniele E. Plasmacellular neoplasms of the head and neck: clinical status and personal experience. *Stomatol Mediterr* 1988;8:307-17.
80. Cumbo V, Gallina G, Mesina P. Extramedullary plasmacytoma of the maxillary sinus: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46:406-9.
81. Toriumi DM, Wolff AP. Pathologic quiz case 1. Extramedullary plasmacytoma of the right maxillary sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:338-40.
82. Bartnik W. 2 cases of isolated extramedullary plasmacytoma of the maxillary sinus and nasopharynx. *Otolaryngol Pol* 1985;39:421-6.
83. Woodruff RK, Whittle JM, Malpas JS. Solitary plasmacytoma I: Extramedullary soft tissues plasmacytoma. *Cancer* 1979;43:2340-3.
84. Pahor AL. Extramedullary plasmacytoma of the head and neck, parotid and submandibular salivary glands. *J Laryngol Otol* 1977; 91:241-8.
85. Kapadia SB, Desai U, Cheng VS. Extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Medicine* 1982;61:317-29.
86. Nagasaka T, Lai R, Kuno K, Nakashima T, Nakashima N. Localized amyloidosis and extramedullary plasmacytoma involving the larynx of a child. *Hum Pathol* 2001; 32:132-4.
87. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spieb JC, Schratzenstaller B, Arnold W. Extramedullary plasmacytoma. Tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999;85:2305-14.
88. Koike M, Ishiyama T, Hamano Y, Matuda I, Hisatake J, Hino K, *et al.* Extramedullary plasmacytoma with multiple metastasis following a maxillary plasmacytoma. *Rinsho Ketsueki* 1997;38:336-41.
89. Matsumiya K, Kanayama Y, Yamaguchi S, Ueyama Y, Iwasaki M, Osafune M. Extramedullary plasmacytoma (EMP) of urinary bladder. *Urology* 1992;40:67-70.
90. Tanimura A, Koziro M, Miyoshi T. Primary extramedullary plasma-cytoma of submaxillary lymph node. *Acta Pathol Jpn* 1980; 30:309-14.
91. Miwa T, Kimura Y, Nonomura A, Kamide M, Furukawa M. Unusual case of plasma cell tumor with monoclonal gammopathy of the sino-nasal cavity and clavicular bone. *ORL J Otorhinolaryngo Relat Spec* 1993;55:45-8.
92. Momiyama N, Ishikawa T, Doi T, Ishiyama A, Kouno T, Takimoto A, *et al.* Extramedullary Plasmacytoma of the Breast with Serum IgD Monoclonal Protein: A Case Report and Review of the Literature. *Breast Cancer* 1999;6:217-21.
93. Fernández-Pérez A, Fernández-Sánchez A. Plasmocitomas extramedulares solitarios de fosa nasal. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1989; 40:391-3.
94. Bangerter M, Hildebrand A, Waidmann O, Griesshammer M. Fine needle aspiration cytology in extramedullary plasmacytoma. *Acta Cytol* 2000;44:287-91.
95. Casado-Morente JC, Povedano-Rodríguez V, Piédrola-Maroto D, Conde-Jiménez M, Jurado-Ramos A. Degloving medio-facial en un plasmocitoma extramedular con invasion orbitaria. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51:71-5.
96. Rakover Y, Bennett M, David R, Rosen G. Isolated extramedullary

- plasmacytoma of the true vocal fold. *J Laryngol Otol* 2000;114: 540-2.
97. Uceda-Montanes A, Blanco G, Saornil MA, González C, Sarasa JL, Cuevas J. Extramedullary plasmacytoma of the orbit. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:601-3.
 98. Hidaka H, Ikeda K, Oshima T, Ohtani H, Suzuki H, Takasaka T. A case of extramedullary plasmacytoma arising from the nasal septum. *J Laryngol Otol* 2000;114:53-5.
 99. Rodríguez Fernández AM, Marti Pena M, González Núñez MA, Aparicio Pérez M, Avila García J. Solitary extramedullary plasmacytoma of the nasal fossa and paranasal sinuses. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1991;42:461-4.
 100. Gaffney C, Dawes P, Jackson D. Plasmacytoma of the head and neck. *Clin Radiol* 1987;38:385-8.
 101. Alhan E, Calik A, Kucukulu U, Cinel A, Ozoran Y. Solitary extramedullary plasmacytoma of the breast with kappa monoclonal gammopathy. *Pathologica* 1995;87:71-3.
 102. Miller FR, Lavertu P, Wanamaker JR, Bonafede J, Wood BG. Plasmacytomas of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:614-8.
 103. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Mouloupoulos LA. Solitary plasmacytoma of the bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1249-57.
 104. Veiga-González M, Fresno-Forcelledo MF, Pérez del Rio MJ, Madrigal-Rubiales B, Vara-Castrodeza A, Herrero-Zapatero A. Extramedullary anaplastic plasmacytoma. *An Med Interna* 1998; 15: 262-4.
 105. González-Aguilar O, Dragosky M, Pardo HA, Alcaraz S, Márquez M, Luchetta P, *et al.* Single extramedullary plasmacytoma of the nose. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51:348-52.
 106. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A *et al.* Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica* 2000;85:47-51.
 107. Mochimatsu I, Tsukuda M, Sawaki S, Nakatani Y. Extramedullary plasmacytoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 1993;107:1049-51.
 108. Kerr PD, Dort JC, FRCS. Primary extramedullary plasmacytoma of the salivary glands. *J Laryngol Otol* 1991;105:687-92.
 109. Waldron J, Mitchell DB. Unusual presentations of extramedullary plasmacytoma in the head and neck. *J Laryngol Otol* 1988;102:102-4.
 110. Shreif JA, Goumas PD, Mastronikolis N, Naxakis SS. Extramedullary plasmacytoma of the nasal cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:119-20.
 111. Yacoub GS, Dubaybo BA. Plasmacytoma and upper airway obstruction. *Am J Otolaryngol* 1999;20:257-9.
 112. Nowak-Sadzikowska J, Weiss M. Extramedullary plasmacytoma of the larynx. Analysis of 5 cases. *Eur J Cancer* 1998;34:1468.
 113. Nikolidakis AA, Skoulakis CE, Papadakis CE, Chryssou E, Bizakis JG, Helidonis ES. Solitary extramedullary plasmacytoma of the nasopharynx. *J Otolaryngol* 2000;29:254-7.
 114. Ward DA, McEntee MF, Weddle DL. Orbital plasmacytoma in a cat. *J Small Anim Pract* 1997;38:576-8.
 115. Kandiloros DC, Nikolopoulos TP, Ferekidis EA, Kaloterakis AN, Papadimitriou CP, Adamopoulos GK. Primary extramedullary plasmacytoma in the middle ear. Differential diagnosis and management. *J Laryngol Otol* 1994;108:868-70.
 116. Noorani MA. Plasmacytoma of middle ear and upper respiratory tract. *J Laryngol Otol* 1975;89:105-13.
 117. Batsakis JG. Pathology consultation: plasma cell tumors of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:311-3.
 118. Greenberg P, Parker RG, Fu YS, Abemayor E. The treatment of solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Am J Clin Oncol* 1987;10:199-204.
 119. Baumann I, Ruck P, Dammann F, Plinkert PK. Locally recurring extramedullary plasmacytoma of the upper aerodigestive tract. *Laryngorhinootologie* 2000;79:213-20.
 120. Christ F, Boldt I, Strahler-Pohl HJ. Radiologic diagnosis and therapy of the viscerocranial extramedullary plasmacytoma. *Strahlentherapie* 1982;158:551-7.
 121. Ise M, Nakaseko C, Sakai C, Tagaki T. Refractory multiple myeloma preceded by extramedullary plasmacytoma of lymph node—a case report and review of the literature. *Rinsho Ketsueki* 1999; 40:505-10.

DIPLOMA UNIVERSITARIO Y MÁSTER EN MEDICINA BUCAL (3ª Edición)

La Facultad de Odontología de Sevilla convoca, bajo la dirección del Prof. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, las reediciones del Diploma Universitario y del Máster en Medicina Bucal, ambos incluidos en los Títulos Propios de la Universidad de Sevilla.

El Diploma consta de 5 Módulos que se impartirán en cinco fines de semana comprendidos entre los meses de Noviembre de 2003 y Julio de 2004. El Máster tendrá una duración de dos cursos académicos, entre Noviembre de 2003 y Julio de 2005. La preinscripción se encuentra abierta hasta el mes de Septiembre y la matriculación se realizará en el mes de Octubre de 2003.

Información: Teléfonos: 954 481 127 - 677 314 096

E-mail: asahuquillo@us.es

Web: <http://www.pdipas.us.es/a/angmarmar>

<http://www.personal.us.es/asahuquillo>

<http://www.vtc.us.es/postgrad/oferta2004/740.pdf>